

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jinarc 15 mg tablety
Jinarc 30 mg tablety
Jinarc 45 mg tablety
Jinarc 60 mg tablety
Jinarc 90 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jinarc 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 15 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 15 mg obsahuje přibližně 35 mg laktózy (jako monohydrát).

Jinarc 30 mg tablety

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 30 mg obsahuje přibližně 70 mg laktózy (jako monohydrát).

Jinarc 45 mg tablety

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 45 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 45 mg obsahuje přibližně 12 mg laktózy (jako monohydrát).

Jinarc 60 mg tablety

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 60 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 60 mg obsahuje přibližně 16 mg laktózy (jako monohydrát).

Jinarc 90 mg tablety

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 90 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 90 mg obsahuje přibližně 24 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Jinarc 15 mg tablety

Modrá, trojúhelníkovitá (hlavní osa: 6,58 mm, vedlejší osa: 6,20 mm), mělká-konvexní s vyraženými nápisy „OTSUKA“ a „15“ na jedné straně.

Jinarc 30 mg tablety

Modrá, kulatá (průměr: 8 mm), mělká-konvexní s vyraženými nápisy „OTSUKA“ a „30“ na jedné straně.

Jinarc 45 mg tablety

Modrá, čtvercová (6,8 mm na straně, hlavní osa 8,2 mm), mělká-konvexní, s vyraženými nápisy „OTSUKA“ a „45“ na jedné straně.

Jinarc 60 mg tablety

Modrá, upravený obdélník (hlavní osa 9,9 mm, vedlejší osa 5,6 mm), mělká-konvexní, s vyraženými nápisy „OTSUKA“ a „60“ na jedné straně.

Jinarc 90 mg tablety

Modrá, pětiúhelníková (hlavní osa 9,7 mm, vedlejší osa 9,5 mm), mělká-konvexní, s vyraženými nápisy „OTSUKA“ a „90“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jinarc je indikován ke zpomalení progresu vzniku cyst a renální insuficience při polycystické chorobě ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (*Chronic Kidney Disease – CKD*) 1. až 4. stádia při zahájení léčby, kdy je prokázána rychlá progresse onemocnění (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu tolvaptanem musí zahájit a její průběh dozorovat lékaři se zkušenostmi s léčbou PCHLAD, kteří plně chápou rizika léčby tolvaptanem včetně jaterní toxicity a požadavků na sledování (viz bod 4.4).

Dávkování

Přípravek Jinarc podávejte dvakrát denně v režimech rozděleného dávkování 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg nebo 90 mg + 30 mg. Ranní dávku je nutné užít nejméně 30 minut před snídaní. Druhá dávka se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Podle těchto režimů rozděleného dávkování jsou celkové denní dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg.

Titrace dávky

Výchozí dávka je 60 mg tolvaptanu za den v režimu rozdělené dávky 45 mg + 15 mg (45 mg se užívá po probuzení a před snídaní a 15 mg se užívá o 8 hodin později). Výchozí dávku titrujte směrem nahoru do režimu rozdělené dávky 90 mg tolvaptanu (60 mg + 30 mg) denně a pak do cílového režimu rozdělené dávky 120 mg tolvaptanu (90 mg + 30 mg) denně, pokud bude snášena, nejméně s týdenními intervaly mezi titracemi. Titrování dávky se musí provádět opatrně, aby se zajistilo, že vysoké dávky nebudou špatně snášeny během nadměrně rychlé titrace nahoru. Pacienti mohou titrovat směrem dolů na nižší dávky na základě snášenlivosti. Pacienti se musí udržovat na nejvyšší snesitelné dávce tolvaptanu.

Cílem titrace dávky je zablokovat co nejúplněji a co nejdůsledněji aktivitu vazopresinu na renálním receptoru V2 za současného udržování přijatelné rovnováhy tekutin (viz bod 4.4).

Měření osmolality moči se doporučuje pro sledování adekvátnosti inhibice vazopresinu. Periodické sledování osmolality plazmy nebo sérového sodíku (pro výpočet osmolality plazmy) a/nebo tělesné hmotnosti je nutné vzít v úvahu pro sledování rizika dehydratace po akvaretických účincích tolvaptanu v případě nedostatečného příjmu vody pacientem.

Bezpečnost a účinnost přípravku Jinarc v 5. stupni CKD nebyla způsobem zkoumána, a proto je zapotřebí léčbu tolvaptanem vysadit v případě, že selhání ledvin postoupí do 5. stupně CKD (viz bod 4.4).

Léčba se musí přerušit, pokud bude omezena schopnost pít nebo přístup k vodě (viz bod 4.4).

Tolvaptan se nemá užívat s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5). Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství vody nebo jiných vodných tekutin (viz bod 4.4).

Úprava dávky u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A

U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5) se dávky tolvaptanu musí snížit následovně:

Denní rozdělená dávka tolvaptanu	Snížená dávka (jednou denně)
90 mg + 30 mg	30 mg (další snížení na 15 mg, pokud nebude 30 mg dobře snášeno)
60 mg + 30 mg	30 mg (další snížení na 15 mg, pokud nebude 30 mg dobře snášeno)
45 mg + 15 mg	15 mg

Úprava dávky u pacientů užívajících středně silné inhibitory CYP3A

U pacientů užívajících středně silné inhibitory CYP3A se dávky tolvaptanu musí snížit následovně:

Denní rozdělená dávka tolvaptanu	Snížená rozdělená dávka
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Další snížení se musí zvážit v případě, že pacienti nedokáží snášet snížené dávky tolvaptanu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vyšší věk nemá žádný účinek na koncentrace tolvaptanu v plazmě. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti tolvaptanu u pacientů s PCHLAD starších 55 let (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Tolvaptan je kontraindikován u anurických pacientů (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se úprava dávky nevyžaduje.

U subjektů hodnocení s ukazateli glomerulární filtrace < 10 ml/min nebo u pacientů podstupujících dialýzu nebyla prováděna žádná klinická hodnocení. Riziko poškození jater u pacientů se závažně sníženou funkcí ledvin (tj. odhadovanou mírou glomerulární filtrace (eGFR) < 20) může být zvýšené, proto je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat z hlediska jaterní toxicity. Údaje o pacientech s CKD časného stadia 4 jsou omezenější než ze stadií 1, 2 nebo 3 (viz bod 5.1). Jsou k dispozici omezené údaje o pacientech s CKD pozdního stadia 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s CKD stadia 5. Tolvaptan je třeba vysadit, pokud renální nedostatečnost progreduje do stadia 5 (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se musí pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby přípravkem Jinarc. Pacienty je nutno pečlivě léčit a pravidelně se musí sledovat hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.4).

Přípravek Jinarc je kontraindikován u pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních enzymů a/nebo známkami či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, kteří splňují požadavky na trvalé vysazení tolvaptanu (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B) není úpravy dávky zapotřebí.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tolvaptanu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Tolvaptan se v pediatrické věkové skupině nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat bez žvýkání a se sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo benzazepin, případně deriváty benzazepinu (viz bod 4.4).
- Zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo známky či příznaky poruchy jater před zahájením léčby, kteří splňují požadavky na trvalé vysazení tolvaptanu (viz bod 4.4).
- Anurie.
- Hypovolémie.
- Hypernatrémie.
- Pacienti, kteří nedokáží vnímat či reagovat na žízeň.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní toxicita na podkladě idiosynkratické reakce

Tolvaptan byl spojován s idiosynkratickými zvýšeními alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (ALT a AST) v krvi s málo častými případy souběžného zvýšení celkového bilirubinu (BT).

Po uvedení tolvaptanu na trh bylo při léčbě PCHLAD hlášeno akutní jaterní selhání vyžadující transplantaci jater.

V dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s PCHLAD byla doba nástupu hepatocelulární poruchy (jak zvýšení ALT $> 3 \times$ ULN) byla v rozmezí od 3 do 14 měsíců po zahájení léčby a tyto nárůsty byly reverzibilní, kdy se ALT vrátila na úroveň $< 3 \times$ ULN během 1 až 4 měsíců. Přestože tato souběžná zvýšení byla zvrtná při neprodleném vysazení tolvaptanu, představují možnost závažné poruchy funkce jater. Podobné změny u jiných léčivých přípravků byly spojovány s možností způsobit nevratné a potenciálně život ohrožující poruchy funkce jater (viz bod 4.8).

Předepisující lékaři musí plně dodržovat dále vyžadovaná bezpečnostní opatření.

V zájmu zmírnění rizika významné a/nebo nezvratné poruchy jater se vyžaduje před zahájením podávání přípravku Jinarc provedení krevních testů jaterních transamináz a bilirubinu, které se průběžně provádí měsíčně po 18 měsíců a poté v pravidelných 3měsíčních intervalech. Doporučuje se souběžné sledování kvůli příznakům, které mohou indikovat poruchu funkce jater (jako je únava, anorexie, nauzea, dyskomfort v pravé horní části břicha, zvracení, horečka, vyrážka, pruritus, tmavá moč nebo žloutenka).

Pokud pacient vykazuje abnormální hladiny ALT, AST nebo BT před zahájením léčby, které splňují kritéria pro permanentní vysazení (viz níže), podávání tolvaptanu je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě abnormálních výchozích hladin pod limity pro trvalé vysazení lze léčbu zahájit pouze v případě, že potenciální prospěch z léčby převáží nad potenciálními riziky a testování funkce jater musí pokračovat s vyšší frekvencí. Doporučuje se odborná konzultace s hepatologem.

Během prvních 18 měsíců léčby lze přípravek Jinarc poskytnout pouze pacientům, jejichž lékař stanovil, že funkce jater podporuje pokračující léčbu.

Při nástupu příznaků nebo známek odpovídajících poruše funkce jater nebo při detekci abnormálního a klinicky významného zvýšení ALT nebo AST během léčby se musí podávání přípravku Jinarc neprodleně přerušit a musí se co nejdříve zopakovat testy včetně stanovení ALT, AST, BT a alkalické fosfatázy (AP), jakmile to jen bude možné (ideálně během 48 hodin až 72 hodin). Testování musí pokračovat se zvýšenou frekvencí, dokud se příznaky/známky/laboratorní abnormality nestabilizují nebo nevyřeší; pak lze v takové době podávání přípravku Jinarc znovu zahájit.

Současná klinická praxe naznačuje, že se terapie přípravkem Jinarc má přerušit po potvrzení udržované nebo narůstající hladiny transamináz a trvale vysadit, pokud přetrvávají významné nárůsty a/nebo klinické příznaky poruchy jater.

Doporučené pokyny pro trvalé vysazení zahrnují:

- ALT nebo AST > 8krát ULN
- ALT nebo AST > 5krát ULN po déle než 2 týdny
- ALT nebo AST > 3krát ULN a (BT > 2krát ULN nebo mezinárodní normalizovaný poměr [INR] > 1,5)
- ALT nebo AST > 3krát ULN s přetrvávajícími příznaky poruchy jater uvedenými shora.

Pokud hladiny ALT a AST zůstanou pod 3násobkem ULN, lze v léčbě přípravkem Jinarc opatrně pokračovat za častého sledování při stejných nebo nižších dávkách, když se bude zdát, že se u některých pacientů hladiny transaminázy stabilizují během pokračující terapie.

Přístup k vodě

Tolvaptan může způsobit nežádoucí účinky týkající se ztráty vody, jako jsou žízeň, polyurie, nykturie a polakisurie (viz bod 4.8). Proto musí mít pacienti přístup k vodě (nebo jiným vodným tekutinám) a mít možnost vypít dostatečná množství těchto tekutin (viz bod 4.2). Pacienti musí být poučeni, aby pili vodu nebo jiné vodné tekutiny při první známce žízně, aby nedošlo k nadměrné žízni či dehydrataci.

Navíc musí pacienti vypít před usnutím 1 až 2 sklenice tekutiny, bez ohledu na vnímání žízně a doplňovat tekutiny přes noc při každé epizodě nykturie.

Dehydratace

Objemový stav se musí u pacientů užívajících tolvaptan sledovat, protože léčba tolvaptanem může vést k závažné dehydrataci, což znamená rizikový faktor pro renální dysfunkci. Doporučuje se zajistit přesné monitorování tělesné hmotnosti. Její postupný pokles by mohl být časným signálem rostoucí dehydratace. Pokud bude dehydratace patrná, přijměte odpovídající opatření, která mohou zahrnovat i nezbytné přerušování nebo snížení dávky tolvaptanu a zvýšení příjmu tekutin. Zvláštní pozornost je nutné věnovat pacientům s onemocněními, která zhoršují vhodný příjem tekutin nebo kteří jsou ve zvýšené míře ohrožení ztrátou vody, např. v případě zvracení nebo průjem.

Obstrukce v odtoku moči

Odtok moči musí být zajištěn. Pacienti s částečnou obstrukcí v odtoku moči, například pacienti s hypertrofií prostaty nebo zhoršením mikce mají zvýšené riziko vzniku akutní retence.

Rovnováha tekutin a elektrolytů

U všech pacientů se musí sledovat stav tekutin a elektrolytů. Podávání tolvaptanu vyvolává silnou akvarézu a může způsobit dehydrataci, dále zvyšuje sérový obsah sodíku (viz bod 4.8) a je kontraindikováno u pacientů s hypernatrémií (viz bod 4.3). Proto se před zahájením léčby tolvaptanem a po ní musí vyšetřit sérový kreatinin, elektrolyty a příznaky nerovnováhy elektrolytů (např. závratě, mdloby, palpitace, zmatenost, slabost, nestabilita chůze, hyperreflexie, křeče, kóma) a sledovat, zda

nedochází k dehydrataci.

Během dlouhodobé léčby se musí elektrolyty sledovat nejméně jednou za tři měsíce.

Abnormální hodnoty sérového sodíku

Před zahájením léčby tolvaptanem se musí korigovat již dříve existující sodíkové abnormality (hyponatrémie nebo hypernatrémie).

Anafylaxe

Po uvedení přípravku na trh byla po podání tolvaptanu velmi vzácně hlášena anafylaxe (včetně anafylaktického šoku a generalizované vyrážky). Tento typ reakce se vyskytl po prvním podání tolvaptanu. Pacienti musí být během léčby pečlivě monitorováni. U pacientů se známými hypersenzitivními reakcemi na benzazepiny nebo deriváty benzazepinu (např. benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilat nebo mirtazapin) může existovat riziko hypersenzitivní reakce na tolvaptan (viz bod 4.3).

Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání tolvaptanu se musí okamžitě zastavit a musí se zahájit příslušná terapie. Protože je hypersenzitivita kontraindikací (viz bod 4.3), léčba se nikdy nesmí znovu zahájit po anafylaktické reakci nebo jiných závažných alergických reakcích.

Diabetes mellitus

Diabetici se zvýšenou koncentrací glukózy (např. nad 300 mg/dl) mohou trpět i pseudohyponatrémií. Toto onemocnění se musí vyloučit před léčbou tolvaptanem a po ní.

Tolvaptan může způsobit hyperglykémii (viz bod 4.8). Proto se musí diabetici užívající tolvaptan léčit opatrně. Zvláště to platí u pacientů s neadekvátně kontrolovaným diabetem II. typu.

Zvýšení obsahu kyseliny močové

Známým účinkem tolvaptanu je snížená clearance kyseliny močové ledvinami. Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii pacientů s PCHLAD bylo hlášeno potenciálně klinicky významné zvýšení kyseliny močové (o více než 10 mg/dl) ve větší míře u pacientů s tolvaptanem (6,2 %) v porovnání s pacienty léčenými placebem (1,7 %). Nežádoucí účinky v podobě dny byly hlášeny častěji u pacientů léčených tolvaptanem (28/961, 2,9 %) než u pacientů užívajících placebo (7/483, 1,4 %). Navíc bylo ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii hlášeno zvýšené používání allopurinolu a jiných léčivých přípravků používaných k léčbě dny. Účinky na sérovou kyselinu močovou lze připsat na vrub reverzibilním renálním hemodynamickým změnám, které nastávají jako odpověď na účinky tolvaptanu na osmolalitu moči a mohou být klinicky relevantní. Nicméně příhody zvýšeného obsahu kyseliny močové a/nebo dny nebyly závažné a nezpůsobovaly přerušení terapie ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Před zahájením léčby přípravkem Jinarc je rovněž nutné vyhodnotit koncentrace kyseliny močové a rovněž i během léčby na základě symptomů, jak je indikováno.

Účinek tolvaptanu na rychlost glomerulární filtrace (GFR)

V klinických studiích PCHLAD byla pozorována reverzibilní redukce GFR při zahájení léčby tolvaptanem.

Chronické onemocnění ledvin

Omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Jinarc jsou k dispozici od pacientů s CKD pozdního stadia 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nejsou k dispozici žádné údaje od pacientů s CKD stadia 5. Tolvaptan je třeba vysadit, pokud renální nedostatečnost progreduje do stadia 5.

Laktóza

Přípravek Jinarc obsahuje laktózu jako pomocnou látku. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku tolvaptanu

Inhibitory CYP3A

Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou středně silnými inhibitory CYP3A (např. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klarithromycin), zvyšuje expozici účinkům tolvaptanu.

Společné podávání tolvaptanu a ketokonazolu vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou koncentrace v čase (AUC) o 440 % a ke zvýšení maximální pozorované koncentrace tolvaptanu v plazmě ($C_{\max}$) o 248 %.

Podávání tolvaptanu s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo AUC tolvaptanu o 200 % a jeho $C_{\max}$ o 80 %.

Společné podávání tolvaptanu s grapefruitovou šťávou, středně silným až silným inhibitorem CYP3A, vedlo ke zdvojnásobení vrcholových koncentrací tolvaptanu ($C_{\max}$).

Snížení dávky tolvaptanu se doporučuje u pacientů během užívání středně silných až silných inhibitorů CYP3A (viz bod 4.2). Pacienti užívající středně silné či silné inhibitory CYP3A musí být léčeni s opatrností, zvláště v případě, kdy se inhibitory užívají častěji než jednou denně.

Induktory CYP3A

Souběžné používání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A (např. rifampicin) snižuje expozici účinkům tolvaptanu a jeho účinnost. Společné podávání tolvaptanu s rifampicinem snižuje $C_{\max}$ a AUC pro tolvaptan přibližně o 85 %. Proto je nutné zabránit souběžnému podávání tolvaptanu se silnými induktory CYP3A (např. rifampicinem, rifabutinem, rifapentinem, fenytoinem, karbamazepinem a třezalkou tečkovanou).

Současné podávání s jinými léčivými přípravky, které zvyšují sérovou hladinu sodíku

Se současným podáváním tolvaptanu a hypertonického roztoku chloridu sodného, perorálně podávaných sodíkových preparátů a jiných přípravků zvyšujících sérovou hladinu sodíku nejsou žádné zkušenosti z kontrolovaných klinických hodnocení. Sérovou hladinu sodíku mohou zvyšovat i léčivé přípravky s vysokým obsahem sodíku, například šumivé formy analgetik a některé přípravky proti dyspepsii obsahující sodík. Současné podávání tolvaptanu s léčivým přípravkem zvyšujícím sérovou hladinu sodíku může mít za následek zvýšené riziko hypernatrémie (viz bod 4.4), a proto se nedoporučuje.

Diuretika

U PCHLAD v kombinaci s diuretiky nebyl tolvaptan rozsáhle studován. I když se nezdá, že by souběžné užívání tolvaptanu a kličkových a thiazidových diuretik mělo synergické nebo aditivní účinky, každá kategorie těchto přípravků má potenciál vyvolat závažnou dehydrataci, která je rizikovým faktorem renální dysfunkce. Pokud je zjištěna dehydratace nebo renální dysfunkce, přikročte ke vhodným opatřením, což může mimo jiné zahrnovat i nutnost snížit nebo přerušit podávání tolvaptanu a/nebo diuretik a zvýšit příjem tekutin. Musí se zhodnotit a řešit i jiné případné příčiny renální dysfunkce nebo dehydratace.

Vliv tolvaptanu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Substráty CYP3A

U zdravých osob nemá tolvaptan, substrát CYP3A, žádný dopad na koncentrace některých dalších substrátů CYP3A v plazmě (např. warfarin nebo amiodaron). Tolvaptan zvýšil plazmatické hladiny lovastatinu 1,3 až 1,5krát. I když toto zvýšení nemá žádnou klinickou relevanci, naznačuje, že tolvaptan může potenciálně zvýšit expozici vůči substrátům CYP3A4.

Substráty transportérů

Substráty P-glykoproteinu: Studie prováděné *in-vitro* naznačují, že je tolvaptan substrátem a kompetitivním inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp). Při souběžném podávání s více 60mg dávkami tolvaptanu jednou denně došlo ke zvýšení koncentrací digoxinu v ustáleném stavu (1,3krát u maximální pozorované koncentrace v plazmě [C_{max}] a 1,2krát u plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase během intervalu dávkování [AUC_t]). Během léčby tolvaptanem musí proto být pacienti užívající digoxin nebo jiné úzce zaměřené terapeutické P-gp substráty (např. dabigatran) léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků.

OATP1B1/OAT3/BCRP a OCT1: Studie *in-vitro* naznačují, že tolvaptan nebo jeho oxobutyrický metabolit mohou potenciálně inhibovat transportéry OATP1B1, OAT3, BCRP a OCT1. Souběžné podávání tolvaptanu (90 mg) se substrátem BCRP rosuvastatinem (5 mg) zvýšilo C_{max} rosuvastatinu o 54 % a AUC_t o 69 %. Pokud jsou současně s tolvaptanem podávány substráty BCRP (např. sulfasalazin), musí být pacienti léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků. Podávání rosuvastatinu (substrátu OATP1B1) nebo furosemidu (substrát OAT3) zdravým osobám se zvýšenou plazmatickou hladinou metabolitu, kyseliny oxobutyrové (inhibitor OATP1B1 a OAT3), farmakokinetiku rosuvastatinu ani furosemidu významně nezměnilo. Statiny běžně podávané v klíčové studii fáze 3 s tolvaptanem (tj. rosuvastatin a pitavastatin) jsou substráty OATP1B1 nebo OATP1B3, avšak během uvedené studie nebyl při PCHLAD pozorován žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků tolvaptanu.

Pokud jsou současně s tolvaptanem podávány substráty OCT1 (např. metformin), musí být pacienti léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků tohoto léčivého přípravku.

Diuretika nebo nediuretické antihypertenzivum(va)

V klinických studiích PCHLAD nebyl rutinně měřen krevní tlak ve stoje. Nelze proto vyloučit riziko ortostatické/posturální hypotenze kvůli farmakodynamické interakci s tolvaptanem.

Současné podávání s analogy vasopresinu

Tolvaptan kromě akvaretického účinku na ledviny blokuje cévní receptory V2 pro vasopresin, které se podílejí na uvolňování hemokoagulačních faktorů (např. von Willebrandův faktor) z endotelových buněk. Účinek analogů vasopresinu (například desmopresinu), může proto být při současném podávání s tolvaptanem oslaben u pacientů, kteří tyto analogy užívají k prevenci nebo kontrole krvácení. Podávání přípravku Jinarc s analogy vazopresinu se nedoporučuje.

Kouření a alkohol

Data týkající se kouření a alkoholu v anamnéze v klinických hodnoceních PCHLAD jsou příliš omezená na to, aby bylo možné stanovit případné interakce kouření a alkoholu s účinností a bezpečností léčby PCHLAD tolvaptanem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tolvaptanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Jinarc se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Jinarc je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se tolvaptan vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie s potkany prokázaly vylučování tolvaptanu do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Jinarc je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jinarc má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení nebo používání strojů je nutné vzít v úvahu, že se mohou příležitostně vyskytnout závratě, astenie nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Farmakodynamicky předpověditelnými a nejčastěji hlášenými nežádoucí účinky jsou žízeň, polyurie, nykturie a polakisurie, které se vyskytují přibližně u 55 %, 38 %, 29 %, resp. 23 % pacientů v jednotlivých uvedených případech. Tolvaptan byl dále spojován s idiosynkratickými zvýšeními alaninaminotransferázy (ALT; 4,4 %) a aspartátaminotransferázy (AST, 3,1 %) v krvi s málo častými případy souběžného zvýšení celkového bilirubinu (BT; 0,2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Incidence nežádoucích účinků (ADR souvisejících s léčbou tolvaptanem jsou uvedeny v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo při užívání po uvedení přípravku na trh.

Všechny nežádoucí účinky (ADR) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktický šok, Generalizovaná vyrážka
Poruchy metabolismu a výživy	Polydipsia	Dehydratace, Hypernatrémie, Snížená chuť k jídlu, Hyperurikémie, Hyperglykémie, Dna		
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, Závrať	Dysgeuzie, Synkopa		

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Srdeční poruchy		Palpitace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	Průjem, Suchá ústa	Bolest břicha, Břišní distenze, Zácpa, Dyspepsie, Refluxní choroba jícnu		
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální jaterní funkce		Akutní selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Suchá kůže, Vyrážka, Pruritus Kopřivka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, Svalové spasmy, Myalgie		
Poruchy ledvin a močových cest	Nykturie, Polakisurie, Polyurie			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, Žízeň	Astenie		
Vyšetření		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, Snížená tělesná hmotnost, Zvýšená tělesná hmotnost	Zvýšená hladina bilirubinu	Zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi

¹ pozorováno při léčbě PCHLAD tolvaptanem po jeho uvedení na trh. Transplantace jater byla nezbytná.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní výsledky

Zvýšení hladiny ALT ($o > 3 \times$ horní hranice normálního pásma – ULN) bylo pozorováno u 4,4 % (42/958) pacientů užívajících tolvaptan a 1,0 % (5/484) pacientů užívajících placebo, zatímco ke zvýšení hladiny AST ($o > 3 \times$ ULN) došlo u 3,1 % (30/958) pacientů s tolvaptanem a 0,8 % (4/484) pacientů s placebem, to vše v dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické studii u pacientů s ADPKD. U dvou (2/957, 0,2 %) z těchto pacientů léčených tolvaptanem, a také u třetího pacienta z otevřeného prodloužení tohoto hodnocení, došlo ke zvýšení hladiny jaterních enzymů ($o 3 \times$ ULN) současně s nárůstem BT ($o > 2 \times$ ULN).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednorázové perorální dávky až do 480 mg (4násobek maximální doporučené denní dávky) a

vícečetné dávky až do 300 mg za den podávané po dobu 5 dnů zdravým dobrovolníkům během klinických hodnocení byly dobře tolerované. Specifické antidotum intoxikace tolvaptanem není známo. Lze očekávat, že známky a příznaky akutního předávkování budou stejné jako u nadměrného farmakologického účinku: zvýšení sérové koncentrace sodíku, polyurie, žízeň a dehydratace/hypovolémie.

U potkanů nebo psů po jednorázových perorálních dávkách 2000 mg/kg (maximální snesitelná dávka) nebyla zaznamenána žádná mortalita. Jednorázová perorální dávka 2000 mg/kg byla smrtelná u myši a příznaky toxicity u dotčených myši zahrnovaly sníženou lokomotorickou aktivitu, vrávoravou chůzi, třes a hypotermii.

U pacientů s podezřením na předávkování tolvaptanem se doporučuje vyšetření vitálních funkcí, koncentrací elektrolytů, EKG a stavu tekutin. Vhodná náhrada vody a/nebo elektrolytů musí pokračovat, dokud akvaréza neodezní. Dialýza možná nebude při odstraňování tolvaptanu efektivní kvůli vysoké vazebné afinitě na humánní protein v plazmě (> 98 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, antagonisté vasopresinu, ATC kód: C03XA01

Mechanismus účinku

Tolvaptan je antagonistá vazopresinu, který specificky blokuje vazbu arginin vazopresinu (AVP) na receptorech V2 distálních částí nefronu. Afinita tolvaptanu k humánnímu V2-receptoru je 1,8krát vyšší než nativního AVP.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický efekt tolvaptanu byl posuzován u zdravých subjektů a u subjektů s PCHLAD napříč stadii CKD 1 až 4. Efekt na clearance volné vody a objem moči je průkazný u všech stadií CKD s menším absolutním efektem v pozdějších stadiích, který odpovídá klesajícímu počtu plně funkčních nefronů. Akutní redukce průměrného celkového objemu ledvin byla pozorována po 3týdenní léčbě u všech stadií CKD v rozsahu od -4,6 % u CKD stadia 1 do -1,9 % u CKD stadia 4.

Klinická účinnost a bezpečnost

Primární význam v klinickém programu vývoje tablet tolvaptanu v léčbě PCHLAD má samostatné, mezinárodní, randomizované, placebem kontrolované klinické studii fáze 3, ve kterém byla porovnána dlouhodobá bezpečnost a účinnost režimu perorální rozdělené dávky tolvaptanu (s titrací mezi 60 mg/den a 120 mg/den) s placebem u 1445 dospělých pacientů s PCHLAD.

Celkem bylo celosvětově provedeno 14 klinických hodnocení s tolvaptanem s cílem podpořit indikaci PCHLAD, včetně 8 klinických hodnocení v USA, 1 v Nizozemsku, 3 v Japonsku, 1 v Koreji a včetně mezinárodního klíčové studie fáze 3.

Pivotalní klinická studie fáze 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) zahrnovala subjekty ze 129 center v Severní a Jižní Americe, Japonsku, Evropě a dalších zemích. Primárním cílem této klinické studie bylo posoudit dlouhodobou účinnost tolvaptanu u PCHLAD pomocí rychlosti změny celkového objemu ledvin (TKV, normalizovaná hodnota v procentech) u subjektů léčených tolvaptanem a placebem. Do tohoto klinického hodnocení bylo randomizováno celkem 1445 dospělých pacientů (věk 18 let až 50 let) s průkazem rychle progredujícího časného PCHLAD (splňujícího modifikovaná Ravinova kritéria, TKV $\geq$ 750 ml, odhadovaná clearance kreatininu $\geq$ 60 ml/min). Tito pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 na tolvaptan nebo placebo. Pacienti byli léčeni po dobu maximálně 3 let.

Skupiny na tolvaptanu (n = 961) a na placebo (n = 484) byly rovnoměrné s ohledem na pohlaví s průměrným věkem 39 let. Podle zařazovacích kritérií byli vybráni pacienti, kteří měli ve výchozím stavu průkaznou časnou progresi onemocnění. Při vstupu měli pacienti průměrnou odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* – CKD-EPI); 79 % mělo hypertenzi a průměrnou TKV 1692 ml (972 ml/m po korekci podle tělesné výšky). Přibližně 35 % subjektů mělo CKD stadia 1, 48 % CKD stadia 2 a 17 % CKD stadia 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Tato kritéria byla vhodná pro obohacení populace klinického hodnocení o pacienti, kteří měli rychlou progresi, nicméně analýzy podskupin založené na stratifikačních kritériích (věk, TKV, GFR, albuminurie, hypertenze) naznačily, že prediktorem rychlejší progresse onemocnění je přítomnost těchto rizikových faktorů v mladším věku.

Výsledky primárního cílového parametru, rychlosti změny TKV u pacientů randomizovaných na tolvaptan (normalizované jako procentuální hodnoty, %) vůči pacientům na placebo, byly vysoce statisticky signifikantní. Rychlost zvýšení TKV během 3 let byla signifikantně nižší u pacientů léčených tolvaptanem než u subjektů, které dostávaly placebo: 2,80 % za rok *versus* 5,51 % za rok, v uvedeném pořadí (poměr geometrického průměru 0,974; 95 % CI 0,969 až 0,980; p < 0,0001).

Předem specifikované sekundární cílové parametry byly testovány sekvenčně. Klíčový sekundární kompozitní cílový parametr (progrese PCHLAD) byl čas do vícečetných událostí naznačujících progresi:

- 1) Zhoršení funkcí ledvin (definované jako perzistující [hodnocené minimálně během 2 týdnů] 25 % redukce recipročního kreatininu v séru během léčby [od ukončení titrace do poslední návštěvy při léčbě])
- 2) Medicínsky signifikantní bolesti ledvin (definované jako bolesti vyžadující předepsanou pracovní neschopnost, analgetika poslední záchrany, narkotika a antinociceptivní, radiologickou nebo chirurgickou intervenci)
- 3) Zhoršení hypertenze
- 4) Zhoršení albuminurie

Relativní počet událostí souvisejících s PCHLAD poklesl o 13,5 % u pacientů léčených tolvaptanem, (poměr rizika, 0,87; 95 % CI, 0,78 až 0,97; p = 0,0095).

Výsledek klíčového sekundárního kompozitního cílového parametru lze primárně přisoudit účinku na zhoršení funkcí ledvin a medicínsky signifikantní bolesti ledvin. Události související s renálními funkcemi byly o 61,4 % méně pravděpodobné u tolvaptanu ve srovnání s placebem (poměr rizika, 0,39; 95 % CI, 0,26 až 0,57; nominální hodnota p < 0,0001), zatímco události související s bolestí ledvin byly o 35,8 % méně pravděpodobné u pacientů léčených tolvaptanem (poměr rizika, 0,64; 95 % CI, 0,47 až 0,89; nominální hodnota p = 0,007). Naproti tomu nebyl prokázán žádný efekt tolvaptanu na progresi hypertenze či albuminurie.

TEMPO 4:4 je otevřená návazná studie, do níž bylo zařazeno 871 absolventů studie TEMPO 3:4 ze 106 pracovišť ve 13 zemích. V této klinické studii byla ověřována bezpečnost, TKV a eGFR u pacientů léčených tolvaptanem po 5 let (raná léčba) v porovnání s pacienty léčenými po tři roky placebem a další dva roky tolvaptanem (opožděná léčba).

U primárního cílového parametru TKV nebylo přihlíženo k rozdílům (–1,7 %) mezi časnou a opožděnou léčbou ve změně po pěti letech léčení (předem stanovený práh statistické významnosti činil p = 0,3580). Trajektorie růstu TKV u obou skupin byla oproti placebo v prvních třech letech pomalejší, což signalizuje podobně příznivý účinek u obou skupin léčených tolvaptanem.

Analýza sekundárního cílového parametru ověřující přetrvání pozitivních účinků na funkci ledvin ukázala, že během otevřené léčby lze udržet hodnotu eGFR dosaženou na konci pivotní studie TEMPO 3:4 (3,01 až 3,34 ml/min/1,73 m², zjištěno na návazných kontrolách 1 a 2). Tento rozdíl byl zachován i v předem definované analýze MMRM (model smíšených efektů u opakovaného měření – 3,15 ml/min/1,73 m², 95% CI 1,462 - 4,836, p = 0,0003) a v analýzách citlivosti, do nichž byly projektovány hodnoty eGFR ze začátku léčby (2,64 ml/min/1,73 m², 95% CI 0,672 - 4,603, p = 0,0086). Tyto údaje naznačují, že tolvaptan může zpomalit zhoršování funkce ledvin a že tento

přínos trvá po celou dobu léčby.

Dlouhodobé údaje nejsou v současnosti k dispozici, nelze tedy posoudit, zda dlouhodobá léčba tolvaptanem bude i nadále brzdít zhoršování funkce ledvin a mít vliv na klinické projevy PCHLAD, včetně oddálení terminálního onemocnění ledvin.

U většiny pacientů vstupujících do otevřené návazné studie (TEMPO 4:4) byla provedena genotypizace genů *PKD1* a *PKD2*, výsledky však nejsou dosud známy.

Dva další roky léčby tolvaptanem navíc znamenají celkem pět let této léčby bez jakýchkoli nových bezpečnostních problémů.

Multicentrická, mezinárodní, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 s randomizovaným stažením s číslem 156-13-210 srovnávala účinnost a bezpečnost tolvaptanu (45 až 120 mg/denně) s placebem u pacientů schopných snášet tolvaptan během pětileté titrace a období náběhu tolvaptanu. Hodnocení využívalo mechanismus randomizovaného stažení ke zvýšení procenta pacientů, kteří byli schopni snášet tolvaptan po dobu 5 týdnů, což bylo jednoduše zaslepené předrandomizační období sestávající z 2týdenního období titrace a 3týdenního období náběhu léku. Tento mechanismus byl využit k minimalizaci časného vyřazení pacientů a chybějících údajů v cílových parametrech studie.

Celkem 1 370 pacientů (ve věku 18 let až 65 let) s CKD s eGFR od 25 do 65 ml/min/1,73 m², pokud jim bylo méně než 56 let; nebo s eGFR od 25 do 44 ml/min/1,73 m², a poklesem eGFR o >2,0 ml/min/1,73 m²/ročně, pokud jim bylo 56 let až 65 let, bylo randomizováno buďto k užívání tolvaptanu (n = 683), nebo placeba (n = 687) a bylo léčeno po dobu 12 měsíců.

Pro randomizované subjekty byla výchozí průměrná hodnota eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) a TKV v anamnéze (k dispozici u 318 (23 %) subjektů) v průměrné hodnotě 2 026 ml. Přibližně 5 %, mělo eGFR 60 ml/min/1,73 m² nebo vyšší (CKD stádium 2), 75 % nebo méně než 60 a vyšší než 30 ml/min/1,73 m² (CKD stádium 3) a 20 % méně než 30, ale více než 15 ml/min/1,73 m² (CKD stádium 4). CKD stádium 3 lze dále rozdělit na stádium 3a (eGFR 45 ml/min/1,73 m² až méně než 60 ml/min/1,73 m², u 30 % pacientů) a stádium 3b (eGFR v rozmezí 30-45 ml/min/1,73 m², u 45 % pacientů).

Primárním cílovým parametrem studie byla změna v eGFR od doby před léčbou do vyšetření po léčbě. U pacientů léčených tolvaptanem byl pokles eGFR výrazně menší než u pacientů s placebem (p < 0,0001). Léčebný rozdíl ve změně eGFR pozorovaný v tomto hodnocení je 1,27 ml/min/1,73 m², což představuje 35% snížení změny u eGFR (resp. v průměru jejích nejmenších čtverců). Absolutní pokles činil 2,34 ml/min/1,73 m² ve skupině s tolvaptanem a -3,61 ml/min/1,73 m² ve skupině s placebem a byl pozorován během jednoho roku. Hlavním sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání účinnosti léčby tolvaptanem a placebem ve zmírnění ročního poklesu eGFR ve všech měřených časových bodech klinického hodnocení. Tyto údaje také prokázaly významný přínos tolvaptanu ve srovnání s placebem (p < 0,0001).

Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů u jednotlivých skupin pacientů v různých fázích chronického onemocnění ledvin přinesla podobné, konzistentně příznivé léčebné účinky oproti placebu, a to u pacientů ve fázi 2, 3a, 3b a v časně fázi 4 (eGFR 25 až 29 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s počátkem léčby.

Analýza předem specifikovaných podskupin zjistila, že tolvaptan má menší účinek u pacientů starších 55 let, což je malá skupina se znatelně pomalejším poklesem eGFR.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tolvaptanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace trpící onemocněním s polycystickými ledvinami (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se tolvaptan rychle absorbuje a dosahuje vrcholových plazmatických koncentrací přibližně za 2 hodiny po dávce. Absolutní biologická dostupnost tolvaptanu je přibližně 56 %. Podání tolvaptanu společně s jídlem o vysokém obsahu tuků zvýšilo vrcholové koncentrace tolvaptanu až dvojnásobně, ale hodnoty AUC zůstaly nezměněny. I když klinický význam tohoto zjištění není znám, ranní dávka se musí užít nalačno, aby se minimalizovalo zbytečné riziko zvýšení maximální expozice (viz bod 4.2).

Distribuce

Po podání jednotlivých perorálních dávek ≥ 300 mg vrcholové plazmatické koncentrace vytvářejí plateau, nejspíše z důvodu saturace absorpce. Tolvaptan se reverzibilně váže na plazmatické proteiny (98 %).

Biotransformace

Tolvaptan se extenzivně metabolizuje v játrech a téměř výhradně pomocí CYP3A. Tolvaptan je slabým substrátem CYP3A4 a nezdá se, že by disponoval inhibiční aktivitou. *In vitro* studie naznačily, že tolvaptan nemá žádnou inhibiční aktivitu pro CYP3A. V plazmě, moči a stolici bylo identifikováno 14 metabolitů; až na jeden byly rovněž metabolizovány prostřednictvím CYP3A. Pouze kyselina oxobutyrová je metabolit, který je přítomen ve větší míře, než je 10 % celkové plazmatické radioaktivity; všechny ostatní metabolity jsou přítomné v nižších koncentracích než tolvaptan. Metabolity tolvaptanu nepřispívají vůbec nebo pouze omezeně k farmakologickému účinku tolvaptanu; při srovnání s tolvaptanem metabolity nemají žádnou nebo pouze slabou antagonistickou aktivitu s ohledem na humánní V2 receptory. Terminální eliminační poločas je přibližně 8 hodin a rovnovážné koncentrace tolvaptanu jsou dosaženy po první dávce.

Eliminace

Méně než 1 % intaktní aktivní látky se vylučuje do moči v nezměněném stavu. Experimenty s radioaktivně značeným tolvaptanem demonstrovaly, že 40 % radioaktivity bylo nalezeno v moči a 59 % ve stolici, kde se nezměněný tolvaptan podílel na 32 % radioaktivity. V plazmě tvoří tolvaptan pouze menší komponentu (3 %).

Linearita/nelinearita

Po jednorázových perorálních dávkách hodnoty $C_{\max}$ vykazují zvyšování menší než proporcionální s dávkou od 30 mg do 240 mg a dosahují plateau v dávkách od 240 mg do 480 mg, AUC se zvyšuje lineárně.

Po aplikaci opakovaných dávek 300 mg jednou denně se expozice tolvaptanu zvýšila pouze 6,4krát ve srovnání s dávkou 30 mg. U režimů s rozdělením dávek 30 mg/den, 60 mg/den a 120 mg/den u pacientů s PCHLAD se expozice (AUC) tolvaptanu zvyšuje lineárně.

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Věk

Clearance tolvaptanu se s věkem výrazněji nemění.

Porucha funkce jater

Efekt lehce až středně těžké poruchy funkce jater (Child-Pugh třídy A a B) na farmakokinetiku tolvaptanu byl hodnocen u 87 pacientů s jaterním onemocněním různého původu. U dávek od 5 mg do 60 mg nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní změny clearance. U pacientů s těžkou

poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C) jsou k dispozici pouze velmi omezené informace.

V analýze populační farmakokinetiky u pacientů s edémem jater byly AUC tolaptanu u nemocných s těžkou (Child-Pugh třídy C) a lehkou až středně těžkou (Child-Pugh třídy A a B) poruchou funkce jater 3,1krát a 2,3krát vyšší než u zdravých subjektů.

Porucha funkce ledvin

V analýze populační farmakokinetiky u pacientů s PCHLAD byly koncentrace tolaptanu zvýšené ve srovnání se zdravými subjekty, tak jak se snižovaly renální funkce pod eGFR 60 ml/min/1,73 m². Pokles eGFR_{CKD-EPI} z 72,2 na 9,79 (ml/min/1,73 m²) byl provázen 32 % snížením celkové tělesné clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byly zaznamenány teratogenní účinky u králíků, kterým byly podávány dávky 1000 mg/kg/den (2,6krát vyšší expozice než u maximální doporučené dávky pro člověka 120 mg/den). U dávek 300 mg/kg/den (přibližně 1,2krát vyšší expozice než u maximální doporučené dávky pro člověka 120 mg/den) nebyly u králíků žádné teratogenní účinky pozorovány.

V perinatálních a postnatálních studiích u potkanů byla pozorována opožděná osifikace a snížená tělesná hmotnost u novorozenech zvířat při použití vysokých dávek 1000 mg/kg/den.

Dvě studie fertility u potkanů demonstrovaly účinek na rodičovskou generaci (snížení příjmu potravy a nárůst tělesné hmotnosti, salivace), ale tolaptan neovlivnil reprodukční schopnosti samců a nebyly zaznamenány žádné účinky na plod. U samic byly v obou studiích pozorovány abnormální estrální cykly.

Nejvyšší dávka, při které se nežádoucí účinek ještě neprojeví (NOAEL) na reprodukci u samic (100 mg/kg/den), byla přibližně 4,4krát vyšší než expozice při maximální doporučené dávce pro člověka 120 mg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob
Hyprolóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrytalická celulóza
Hlinitý lak indigokarmínu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jinarc 15 mg tablety

7 nebo 28 tablet v blistru s PVC/Al fólií

Jinarc 30 mg tablety

7 nebo 28 tablet v blistru s PVC/Al fólií

Jinarc 15 mg tablety + Jinarc 45 mg tablety

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 15 mg a 7 × 45 mg

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 60 mg tablety

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 60 mg

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 90 mg tablety

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

14 tablet v 1 blistru s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

28 tablet ve 2 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

56 tablet ve 4 blistrech s PVC/Al fólií v pouzdře s tabletami 7 × 30 mg a 7 × 90 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Jinarc 15 mg tablety

EU/1/15/1000/001-002 (blistr)

Jinarc 30 mg tablety

EU/1/15/1000/003-004 (blistr)

Jinarc 15 mg tablety + Jinarc 45 mg tablety

EU/1/15/1000/005-007 (blistr)

EU/1/15/1000/014-016 (blistry v pouzdře)

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 60 mg tablety

EU/1/15/1000/008-010 (blistr)

EU/1/15/1000/017-019 (blistry v pouzdře)

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 90 mg tablety

EU/1/15/1000/011-013 (blistr)

EU/1/15/1000/020-022 (blistry v pouzdře)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. května 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 3. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Service (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth – A91 P9KD
Irsko

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107, písm. c, odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán na řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit.

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Jinarc na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasit obsah a formát vzdělávacího programu včetně komunikačních médií a modalit distribuce s příslušným národním kompetentním úřadem. Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všichni zdravotníci pracovníci a pacienti/poskytovatelé péče, u nichž se očekává, že budou přípravek JINARC předepisovat a/nebo používat, měli přístup k následujícímu vzdělávací dokumentaci.

- Vzdělávací materiál pro lékaře
- Informační dokumentace pro pacienty

Vzdělávací program má za cíl zajistit informovanost o potenciálním riziku hepatotoxicity a poskytnout pokyny o způsobu řízení tohoto rizika a důležitosti o zabránění těhotenství před zahájením léčby přípravkem Jinarc a během ní.

Vzdělávací materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Školící materiál pro zdravotníky

Školící materiál pro zdravotníky bude obsahovat následující klíčové prvky

- Riziko hepatotoxicity spojené s použitím přípravku Jinarc
- Důležitost zabránění těhotenství v průběhu léčby přípravky Jinarc a během ní

Informační dokumentace pro pacienty má obsahovat:

- Příbalovou informaci
- Vzdelávací materiál pro pacienty/poskytovatele péče
- Informační kartu pacienta

Vzdělávací materiál pro pacienty/poskytovatele péče má obsahovat následující klíčové prvky:

- Riziko hepatotoxicity spojené s použitím přípravku Jinarc
- Důležitost zabránění těhotenství v průběhu léčby přípravky Jinarc a během ní

Informační karta pacienta má obsahovat následující klíčové prvky:

- Známky nebo příznaky jaterní toxicity a závažné dehydratace
- Poučení pro případ, že se takové příznaky vyskytnou

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedené opatření:

Popis	Termín splnění:
Neintervennční poregistrační studie bezpečnosti (PASS) po získání registrace s cílem prozkoumat rizika: • Hepatotoxicity související s použitím přípravku Jinarc. Dále by studie měla rovněž poskytnout informace o • Výsledcích těhotenství u pacientů léčených přípravkem Jinarc • Vzorcích využití léku, zvláště pokud půjde o neschválené použití a použití u pacientů starší 50 let • Nežádoucích účincích spojených s dlouhodobým používáním přípravku Jinarc Závěrečná zpráva o studii bude předložena v:	1. čtvrtletí roku 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 15 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7 tablet

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/001 (7 tablet)
EU/1/15/1000/002 (28 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jinarc 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jinarc 15 mg tablety

tolvaptanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje tolvaptanum 30 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7 tablet

28 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/003 (7 tablet)
EU/1/15/1000/004 (28 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jinarc 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jinarc 30 mg tablety

tolvaptanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 15 mg obsahuje tolvaptanum 15 mg.

Jedna tableta 45 mg obsahuje tolvaptanum 45 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/005 (14 tablet; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/006 (28 tablet; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/007 (56 tablet; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

✱
☾

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (blistry v pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 15 mg obsahuje tolvaptanum 15 mg.

Jedna tableta 45 mg obsahuje tolvaptanum 45 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety v pouzdře

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/014 (14 tablet; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/015 (28 tablet; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/016 (56 tablet; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 15 mg obsahuje tolvaptanum 15 mg.

Jedna tableta 45 mg obsahuje tolvaptanum 45 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/014 (14 tablet 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/015 (28 tablet; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/016 (56 tablet; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

✱
C

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 60 mg obsahuje tolvaptanum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/008 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/009 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/010 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

✱
☾

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (blistry v pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 60 mg obsahuje tolvaptanum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety v pouzdře

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/017 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/018 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/019 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 60 mg obsahuje tolvaptanum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/017 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/018 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/019 (56 tablet 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

✱
C

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 90 mg obsahuje tolvaptanum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/011 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/012 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/013 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

✱
☾

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (blistry v pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 90 mg obsahuje tolvaptanum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety v pouzdře

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety v pouzdře

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/020 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/021 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/022 (56 tablet 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.

Jedna tableta 90 mg obsahuje tolvaptanum 90 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

Každé balení o 14 tabletách obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety

Každé balení o 28 tabletách obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety

Každé balení o 56 tabletách obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Tablety nekousejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1000/020 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/021 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/022 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

✱
C

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jinarc a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jinarc užívat
3. Jak se přípravek Jinarc užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jinarc uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jinarc a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Jinarc je tolvaptan, který blokuje účinek vazopresinu, hormonu, který se podílí na tvorbě cyst v ledvinách u pacientů s PCHLAD. Díky blokačnímu účinku přípravek Jinarc zpomaluje tvorbu cyst v ledvinách u pacientů s PCHLAD, snižuje příznaky onemocnění a zvyšuje tvorbu moči.

Přípravek Jinarc je lék používaný k léčbě onemocnění nazývaného polycystická choroba ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD). Onemocnění je charakterizováno růstem cyst vyplněných tekutinou v ledvinách, které tlačí na okolní tkáň a zhoršují funkci ledvin, což může vést až selhání ledvin. Přípravek Jinarc se používá k léčbě PCHLAD u dospělých s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 1 až 4, u kterých se prokázala rychlá progresse onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jinarc užívat

Neužívejte přípravek Jinarc

- Jestliže jste alergický(á) na tolvaptan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo pokud jste alergický(á) na benzazepin nebo deriváty benzazepinu (např. benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilát nebo mirtazapin).
- Jestliže máte zvýšené krevní hladiny jaterních enzymů, které nedovolují léčbu tolvaptanem.
- Jestliže vaše ledviny nepracují (netvoří moč).
- Jestliže máte onemocnění, které je doprovázeno velmi nízkým objemem krve (např. těžká

- dehydratace nebo krvácení).
- Pokud máte onemocnění provázené zvýšením sodíku v krvi.
- Pokud si neuvědomujete, kdy máte žízeň.
- Jestliže jste těhotná.
- Jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jinarc se poraďte se svým lékařem

- Jestliže trpíte jaterním onemocněním.
- Jestliže nemůžete pít dostatek vody (viz "pití dostatečného množství vody" níže) nebo pokud musíte omezit příjem tekutin.
- Pokud máte obtíže s močením (např. zvětšenou prostatu).
- Pokud máte příliš vysokou nebo příliš nízkou hladinu sodíku v krvi.
- Jestliže jste v minulosti měl(a) alergickou reakci na benzazepin, tolvaptan, případně na jiné deriváty benzazepinu (např. benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilát nebo mirtazapin) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (jsou uvedeny v bodě 6).
- Jestliže máte diabetes.
- Jestliže Vám bylo sděleno, že máte vysoké hladiny chemikálie nazývané kyselina močová v krvi (které mohou způsobit záchvaty dny).
- Jestliže máte pokročilé onemocnění ledvin.

Tento léčivý přípravek může způsobit poruchu funkce jater. Proto, prosím, informujte neprodleně svého lékaře, jestliže upozorujete známky, které by mohly signalizovat možné jaterní problémy:

- pocit na zvracení
- zvracení
- horečka
- únava
- ztráta chuti k jídlu
- bolesti břicha
- tmavá moč
- žloutenka (žluté zbarvení kůže nebo očí)
- svědění kůže
- syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

Během léčby tímto léčivým přípravkem Vás bude lékař zvat každý měsíc na krevní testy a bude kontrolovat případné změny jaterních funkcí

Pití dostatečného množství vody

Tento léčivý přípravek způsobuje ztrátu vody, protože zvyšuje tvorbu moči. Ztráta vody se může projevit nežádoucími účinky jako je sucho v ústech a žízeň nebo i závažnějšími nežádoucími účinky jako jsou problémy s ledvinami (viz bod 4). Je proto důležité, abyste měl(a) přístup k vodě a měl(a) možnost se dostatečně napít, jestliže budete pociťovat žízeň. Před spaním musíte vypít 1 nebo 2 sklenice vody, i když nebudete mít žízeň a také se musíte napít vody vždy po vymočení v noci. Zvláště opatrný(á) musíte být, jestliže máte onemocnění, které snižuje dostatečný příjem tekutin nebo Vás ve zvýšené míře ohrožuje ztrátou vody, např. v případě zvracení nebo průjmu. Z důvodu zvýšené tvorby moči je také důležité, abyste vždy měl(a) přístup k toaletě.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím (ve věku pod 18 let), protože nebyl u těchto věkových skupin zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Jinarc

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Následující léčiva mohou účinky přípravku Jinarc zesílit:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir a fosamprenavir (slouží k léčbě HIV/AIDS),
- aprepitan (slouží k prevenci pocitu na zvracení a zvracení při chemoterapii),
- krizotinib a imatinib (slouží k léčbě nádorových onemocnění),
- ketokonazol, flukonazol nebo itraconazol (slouží k léčbě plísňových infekcí),
- makrolidová antibiotika (např. erythromycin nebo klarithromycin),
- verapamil (slouží k léčbě onemocnění srdce a vysokého krevního tlaku),
- ciprofloxacin (antibiotikum),
- diltiazem (slouží k léčbě vysokého krevního tlaku a bolestí na hrudi).

Tato léčiva mohou účinek přípravku Jinarc zeslabit:

- fenytoin nebo, karbamazepin (slouží k léčbě epilepsie),
- rifampicin, rifabutin nebo rifapentin (slouží k léčbě tuberkulózy),
- třezalka tečkovaná (tradiční rostlinný léčivý přípravek na slabě špatnou náladu a mírnou úzkost).

Jinarc může zesilovat účinek těchto léčiv:

- digoxin (slouží k léčbě nepravidelností srdečního rytmu a srdečního selhání),
- dabigatran (slouží k ředění krve),
- sulfasalazin (slouží k léčbě zánětlivých onemocnění střev nebo revmatoidní artritidy),
- metformin (slouží k léčbě diabetu).

Jinarc může zeslabovat účinek těchto léčiv:

- analogy vasopresinu, jako je desmopresin (slouží ke zvyšování hladiny faktorů krevní srážlivosti a k regulaci úniku moči a pomočování).

Tato léčiva mohou účinek přípravku Jinarc ovlivnit nebo jím naopak být ovlivněny. Jsou to:

- diuretika (používaná ke zvýšení tvorby moči). Při použití společně s přípravkem Jinarc se může zvýšit riziko nežádoucích účinků kvůli ztrátě vody.
- diuretika nebo jiná léčiva používaná k léčbě vysokého krevního tlaku. Tyto léky mohou při společném užití s přípravkem Jinarc zvýšit riziko poklesu krevního tlaku při postavení ze sedu nebo z lehu.
- léky, které zvyšují hladiny sodíku v krvi nebo které mají vysoký obsah soli, jako jsou tablety rozpustné ve vodě nebo léky na zažívání. Tyto látky mohou zesílit účinek přípravku Jinarc a tak způsobit nadměrné množství sodíku v krvi.

Za určitých podmínek je možné užívat uvedené léčivé přípravky společně s přípravkem Jinarc. Lékař bude schopen rozhodnout, co je z toho pro Vás vhodné.

Přípravek Jinarc s jídlem a pitím

Během užívání tohoto přípravku nepijte grapefruitový džus.

Těhotenství a kojení

Neužívejte tento přípravek, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Během užívání tohoto přípravku musí ženy v plodném věku používat spolehlivé antikoncepční prostředky.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé mohou po užití přípravku Jinarc pociťovat závratě, slabost nebo únavu. Pokud k tomu dojde, neřídte a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Jinarc obsahuje laktózu.

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Jinarc užívá

Přípravek Jinarc může předepsat pouze lékař se specializací v léčbě PCHLAD. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Denní množství přípravku Jinarc se rozdělí do dvou dávek, jedna je větší než druhá. Vyšší dávka se užívá ráno, když se probudíte, minimálně 30 minut před ranním jídlem a nižší dávka se užívá o 8 hodin později.

Kombinace dávek jsou následující:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Vaše léčba obvykle začne dávkou 45 mg ráno a 15 mg o 8 hodin později. Lékař vám může postupně dávku zvýšit až na maximální kombinaci 90 mg při probuzení a 30 mg o 8 hodin později. K vyhledání nejvhodnější dávky bude Váš lékař pravidelně kontrolovat, jak dobře předepsané dávky snášíte. Vždy byste měl(a) užívat nejvyšší snášenou kombinaci dávek předepsanou Vaším lékařem.

Pokud užíváte jiné léky, které mohou zesilovat účinek přípravku Jinarc, můžete dostávat nižší dávky. V takovém případě Vám lékař může předepsat tablety přípravku Jinarc obsahující 30 mg nebo 15 mg tolvaptanu, které se musí užívat jednou denně ráno.

Způsob podání

Spolkněte tablety bez rozkousání a zapijte je sklenicí vody.

Ranní dávka přípravku Jinarc se má podat nejméně 30 minut před ranním jídlem. Druhá dávka se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jinarc, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, než je Vaše předepsaná dávka, **vypijte větší množství vody a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo místní nemocnici.** Nezapomeňte s sebou vzít obal léčivého přípravku, aby bylo jasné, o jaký lék se jednalo. Pokud jste užil(a) vyšší dávku v pozdní večerní dobu, může se dostavit v noci častější močení.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jinarc

Pokud zapomenete užít svůj lék, měl(a) byste dávku užít co nejdříve si vzpomenete ještě též den.

Pokud své tablety neužijete během celého dne, druhý den pokračujte v obvyklém dávkování.

NEZDVOJNÁSOBUJTE následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jinarc

Pokud přestanete tento léčivý přípravek užívat, cysty v ledvinách mohou pokračovat v růstu stejnou rychlostí, jak tomu bylo před zahájením léčby přípravkem Jinarc. Proto byste měl(a) přerušit užívání tohoto přípravku pouze pokud zaznamenáte nežádoucí účinky vyžadující urgentní lékařský zásah (viz bod 4) nebo pokud Vám to doporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí

vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky:

Pokud si všimnete jakéhokoliv z následujících nežádoucích účinků, může být zapotřebí urgentní lékařský zásah. Ukončete užívání přípravku Jinarc a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší nemocnici, pokud:

- budete mít potíže se vymočit.
- objeví se otok obličeje, rtů nebo jazyka, svědění, generalizovaná vyrážka, intenzivní pískoty při dýchání nebo nedostatek dechu (projevy alergické reakce).

Přípravek Jinarc může způsobit poruchu funkce jater.

Poradte se se svým lékařem, pokud se objeví pocit na zvracení, zvracení, horečka, únavnost, ztráta chuti k jídlu, bolesti břicha, tmavá moč, žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí), svědění kůže nebo bolesti kloubů a svalů s horečkou.

Ostatní nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- žízeň (vyžadující nadměrné pití vody)
- bolest hlavy
- závrať
- průjem
- sucho v ústech
- nutkání na močení, močení v noci nebo častější močení
- únava.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- dehydratace
- vysoké hladiny sodíku, kyseliny močové a krevního cukru
- snížená chuť k jídlu
- změny chuti
- dna
- obtíže se spánkem
- mdloby
- bušení srdce
- dechová nedostatečnost
- bolest břicha
- pocit plnosti, nadýmání nebo nepříjemný pocit v břiše
- zácpa
- pálení žáhy
- abnormální funkce jater
- suchá kůže
- vyrážka
- svědění
- kopřivka
- bolest kloubů
- svalové křeče
- bolest svalů
- celková slabost
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- ztráta tělesné hmotnosti
- přírůstek tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (látka, která může způsobit zežloutnutí kůže nebo očí).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- alergické reakce (viz výše)
- generalizovaný exantém
- akutní selhání jater
- zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi (enzymu, podle kterého se měří funkce svalů a srdce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jinarc uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu, pouzdře a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jinarc obsahuje

- Léčivou látkou je tolvaptanum.
Jedna tableta přípravku Jinarc 15 mg obsahuje tolvaptanum 15 mg.
Jedna tableta přípravku Jinarc 30 mg obsahuje tolvaptanum 30 mg.
Jedna tableta přípravku Jinarc 45 mg obsahuje tolvaptanum 45 mg.
Jedna tableta přípravku Jinarc 60 mg obsahuje tolvaptanum 60 mg.
Jedna tableta přípravku Jinarc 90 mg obsahuje tolvaptanum 90 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy (viz bod 2), kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, hyprolóza, magnesium-stearát, hlinitý lak indigokarmínu.

Jak přípravek Jinarc vypadá a co obsahuje toto balení

Rozdílné síly tablet přípravku Jinarc mají rozdílný tvar a vylisovaný popis:

15 mg tableta: modrá, trojúhelníkovitá, s vyraženým nápisem “OTSUKA” a “15” na jedné straně.

30 mg tableta: modrá, kulatá, s vyraženým nápisem “OTSUKA” a “30” na jedné straně.

45 mg tableta: modrá, čtvercová, s vyraženým nápisem “OTSUKA” a “45” na jedné straně.

60 mg tableta: modrá, upravený obdélník, s vyraženým nápisem “OTSUKA” a “60” na jedné straně.

90 mg tableta: modrá, pětiúhelníková, s vyraženým nápisem “OTSUKA” a “90” na jedné straně.

Léčivý přípravek se dodává v následujících velikostech balení:

Jinarc 15 mg tablety: balení obsahující 7 tablet nebo 28 tablet

Jinarc 30 mg tablety: balení obsahující 7 tablet nebo 28 tablet

Jinarc 45 mg tablety + Jinarc 15 mg tablety: balení (blistry s pouzdrzem nebo bez něj) obsahující 14 tablet (7 tablet vyšší síly + 7 tablet nižší síly), 28 tablet (14 tablet vyšší síly + 14 tablet nižší síly) nebo 56 tablet (28 tablet vyšší síly + 28 tablet nižší síly).

Jinarc 60 mg tablety + Jinarc 30 mg tablety: balení (blistry s pouzdrzem nebo bez něj) obsahující 14 tablet (7 tablet vyšší síly + 7 tablet nižší síly), 28 tablet (14 tablet vyšší síly + 14 tablet nižší síly) nebo 56 tablet (28 tablet vyšší síly + 28 tablet nižší síly).

Jinarc 90 mg tablety + Jinarc 30 mg tablety: balení (blistry s pouzdrzem nebo bez něj) obsahující 14 tablet (7 tablet vyšší síly + 7 tablet nižší síly), 28 tablet (14 tablet vyšší síly + 14 tablet nižší síly) nebo 56 tablet (28 tablet vyšší síly + 28 tablet nižší síly).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

Almac Pharma Service (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth – A91 P9KD
Irsko

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské
lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) tolvaptanu (indikovaného pro dospělé s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD)) dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o riziku zvýšení hladiny kreatinkinázy v krvi (CPK) z literatury a ze spontánních hlášení, včetně některých případů s blízkou časovou souvislostí a s pozitivní dechallenge považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi tolvaptanem (indikovaným pro dospělé s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD)) a zvýšením hladiny CPK za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku k přípravkům obsahujícím tolvaptan (indikovaný pro dospělé s PCHLAD) mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tolvaptanu (indikovaného pro dospělé s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD)) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tolvaptan (indikovaný pro dospělé s polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD)) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.